

制剂促渗技术在经皮给药系统中的研究进展

魏文静¹ 应乐天² 刘慧杰³

华北理工大学药学院 河北 唐山 063210

[摘要]在临床研究中,经皮给药系统仍是一个热度不减的话题。经皮给药系统发挥作用的关键在于怎样最大限度地安全地减弱皮肤的屏障作用,使药物能更有效地发挥作用。促渗技术在经皮给药系统中的应用,就能够有效改善药物的皮肤渗透性,并且几种促渗方法的联合应用可发挥协同作用,使其促渗效果更好。通过查阅近年来的中英文相关文献,作者对现制剂促渗技术以及多种促渗技术联合在经皮给药系统中的应用进行总结,以期为制剂促渗技术的选择提供理论。

[关键词]制剂促渗技术;经皮给药系统;透皮吸收

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-6261.2021.08.704

经皮给药系统(transdermal drug delivery systems, 简称TTDs)也称经皮治疗系统(transdermal therapeutic systems, 简称TTS)是药物匀速穿过皮肤,进入体内,通过血液循环到达局部或全身起到治疗作用的系统。经皮给药系统是非创伤性给药的新型系统,具有传统给药系统所不能比拟的好处^[1],如:去除肝脏的首过效应,血药浓度稳定并且持久可控,药效时间有效延长,药量有效减少等。同时,这也暴露出了经皮给药系统的劣处,多次粘贴后失去黏性,在中药方面应用范围小。因为中药用药量较大与经皮给药系统要求相反,所以我们极少看到制剂促渗技术在中药经皮给药系统的应用。

1 单一制剂促渗技术的应用

1.1 脂质体

脂质体(liposomes)是由卵磷脂和神经酰胺等制成的中空球状体又称为脂质双层膜小泡,它的实质为脂质双分子层,大小直径一般为100~1000nm。角质层^[2]是由20层无生命的角质细胞组成的,这些角质细胞包埋在由脂质双分子层构成的细胞外基质中,所以简单来说,角质层含于脂质双分子层的细胞基质中。由于相似相融原理,根据角质层的这一特点设计的脂质体都很容易穿透皮肤角质层,而中部包裹的直径为100~300nm的药物也能顺利穿透角质层。

脂质体透过角质层屏障有两种途径,区别在于是否改变了角质层结构。

改变角质层结构脂质体中的磷脂酰胆碱(PC)^[3]的水合能力很强,使皮肤湿度增强,所以促透作用增强,并且能够改变角质层结构,使其尾部的疏水结构混乱。由于扩散和毛细吸引作用,脂质体中的脂溶性药物顺利进入细胞间隙,甚至可以进入血液循环。另外,脂质体中控制药物释放速度、阻止药物代谢的磷脂(PL)可以与表皮脂质板层相互作用,使其不能形成屏障阻碍作用,增强了渗透作用。以上两种方法被认为是脂质体促渗的主要方式。相关临床实验与观察结果表明^[4],脂质体能穿透角质层和表皮,皮肤中的药物浓度

很高,影响了真皮层的血液循环。其中3组空白脂质体能使血液循环减少,其他3组包裹倍他米松的脂质体则使真皮层血液循环显著增加。

不改变角质层结构脂质体外部存在特殊结构故能直接穿透皮肤角质层甚至能渗透到皮肤深层到达血管。脂质体也可携带药物经附属器(包括皮脂腺、汗腺和毛囊)管道开口处直接进入皮层内部,从而进入体内。

现以脂质体为载体用于透皮吸收的药物主要为黄体酮、倍他米松等激素类以及非甾体抗炎药。

1.2 微乳

微乳(microemulsion, ME)是由水相、油相、表面活性剂以及助表面活性剂以一定的比例形成的一种透明的、热力学稳定的粒径范围在10~100nm之间的油水混合物。微乳与传统的乳剂在宏观上有着巨大区别,但在组成和结构上有很多相似之处。Gloor^[5]等人在20名受试者的脚部用硝酸银染色,用微乳、凝胶等多种剂型消除并还原硝酸银,结果表明微乳脱角质的作用最强,即能促进药物透皮。Gloor等人还提出微乳对角质层起到一定的干燥脱水作用。综合表明,微乳可以破坏角质层的结构,消除其屏障作用,发挥促透作用。^[6]

虽然微乳是一种新型给药载体,但仍有一些问题尚未解决,如:微乳是液体制剂,黏度性低,不能定量给药,微乳活性成分刺激性大等等。这些问题更加激励了人们对微乳的探索,已经有不少透皮微乳制剂正处于研制阶段,如利多卡因(O/W)、盐酸利多卡因(W/O)、视黄酸(O/W或W/O)以及利多卡因斑贴剂等。

1.4 环糊精包合

环糊精(Cyclodextrin, 简称CD)是由淀粉降解后的6至12个D-(+)-吡喃葡萄糖单元通过 α -1,4-糖苷键连接而成的环状低聚糖,特殊结构使其具有了外缘亲水,内端疏水的性质,外观是呈略呈圆锥状的圆环,内径大小为5.2Å。环状低聚糖有三个主要成员,即 α -环糊精、 β -环糊精和 γ 环糊精,其中 β -环糊精价格便宜,研究透彻,应用最广。

现在常被环糊精包含的药物有辣椒碱, 消炎痛, 5-FU等

1.4 传递体

传递体(TF)是在脂质体的磷脂成分中加入表面活性物质使其类脂膜具有高度变形能力的一种自聚集泡囊, 也称为柔性纳米脂质体, 简单来说, 就是脂质体的升级优化品。TF直径大小约90—500nm, 能穿过孔径约为本身1/10~1/5的小孔, 透过速率与透过量可与纯水匹敌, 并且药物透过率高达80%。进行透皮时, TF可以自动形成皮肤水化梯度, 以此为驱动力, TF利用其高度变形能力, 穿过微小的孔道, 快速进入体内或血液循环。但是部分药物是以浓度差为驱动力, TF对此类药物没有促透作用, 会阻滞这些药物穿过皮肤屏障。TF透过皮肤的速度与分配速率受多种因素影响, 所以与一般的脂质体相比表现出滞后性。有研究表明^[8], 与弹性脂质体、传统脂质体相比, 将醇传递体作为伏立康唑经皮给药载体显著增强了伏立康唑的皮肤渗透($P<0.05$), 增强了伏立康唑在真皮/表皮区域中的皮肤滞留量。另外, 马钱子碱^[9]与空白传递体物理混合物组稳态透皮速率 J_s 和单位面积累积透过量 Q 明显高于马钱子碱溶液组和马钱子碱与脂质体物理混合物组, 验证了空白传递体对马钱子碱具有显著的促透能力。生物大分子类药物在体内难分解、利用度低, 难以进行充分地体循环, 故除了皮下注射其他方法都无甚成效。现在传递体促透技术无疑为此类药物创造了崭新的方式, 使其重获新生。比如胰岛素的TF制剂皮肤给药后, 在小鼠、人体内的降糖效果与同处方的皮下注射制剂相同。

目前, 传递体广泛应用于多肽、大分子蛋白质等方面的研究, 也有人在研究与菊糖的结合。

2 制剂促渗与其他促渗技术的联合

2.1 制剂—物理促渗

微针可以有效提高药物通过量, 与新制剂联用的促渗系统是国内外的研究热点。郭腾^[10]等人使用大鼠在体微透析实验观察了微针及脂质载体促渗系统对难溶性中药成分高乌头生物碱的有效成分高乌甲素及再乌头碱的促透影响。结果表明, 微针结合AAS—NLCs透皮组中高乌甲素和再乌头碱的AUC的浓度都为AAS—NLCs透皮组浓度的6倍之多, 为微针结合物理混合物透皮组浓度的2至3倍。微针起到高效促透作用, NLCs的亲脂性使其更好地与表皮发生融合作用, 继而与角质层脂质作用增强其通透性, 使包封药物顺利进入深层皮肤。

2.2 制剂—化学促渗

基于体外透皮扩散动力学模型试验, 利用HPLC—工作曲线进行定量, 分别以3%、5%、7%、10%、15%的氮酮(Azone)

与3%、5%、7%、10%、15%的薄荷油(Mintoil)作为吡啶美辛(IM)经皮给药的化学促渗剂, 进行离体透皮扩散试验。数据显示, 除最佳促渗效果的氮酮比值, 不同比例的氮酮进行促渗时一般会增加药物时滞, 延长药物释放出时间, 而不同比例薄荷油会明显减小药物时滞。不同比例氮酮对IM促渗效果不同, 存在最佳促渗作用的氮酮的比例; 而0~7%薄荷油比值与促渗效果间呈正向线性关系。故筛选的氮酮与薄荷油具有良好的促渗效果, 而薄荷油作为天然的中药促渗剂, 效果显著。

3 小结与展望

本文主要从经皮给药系统概述、单一制剂渗透技术应用、渗透技术联合应用3个方面进行了综述。简单来讲, 制剂促透技术就是通过对药物分子或微粒进行包封从而改变药物的外在物理性质, 便于药物透过皮肤, 进入体内发挥药效。

参考文献

- [1] 刘基, 王媚, 王露, 张新玥, 郭东艳. 经皮给药系统研究进展[J]. 现代中医药, 2018, 38(06): 156-159.
 - [2] 黄寿吾, 王大林, 付朝宏. 脂质体透皮给药研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 1994(11): 522-525.
 - [3] 方世平, 杨宝玉. 药剂学促进透皮吸收技术的机制[J]. 中国医院药学杂志, 2000(12): 46-48.
 - [4] Gehring Wetal. *Arzneim-Forsch*, 1990; 40: 1368.
 - [5] Gloor M, Haus G, Keipert S. 角质层溶解剂的微乳液. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2003, 16(3): 151.
 - [6] Kemken J, Ziegler A, Müller BW. 影响超饱和性对 the pharmacodynam. *Pharm Res*, 1992, 9(4): 554.
 - [7] β -环糊精衍生物透皮吸收促进作用在大鼠中的研究[J]. 国外医药. 合成药. 生化药. 制剂分册, 1994(06): 379-380.
 - [8] SONGCK, BALAKRISHNANP, SHIMCK, 2012(92): 299-304.
 - [9] 吴玉, 陈军, 方芸, 董洁. 马钱子碱传递体的体外透皮与促渗性质研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 3009-3015.
 - [10] 郭腾, 卢键滢, 赵继会, 冯年平. 微针结合纳米脂质载体对高乌头生物碱透皮性能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(05): 2108-2112.
- 作者简介:
魏文静(2000-), 女, 汉族, 本科, 河北省保定市, 从事研究医药。